

# ALLKEMI

TIDNINGEN FÖR BLIVANDE KEMISTER



***DNA-origami kan hjälpa forskarna  
att undersöka immunsystemet***

**#1/2019**

**150-ÅRING!** Så skapades  
periodiska systemet.

**FRAMTIDENS BATTERIER**  
Generationen efter litium.

**BIOLOGISKA LÄKEMEDEL**  
Astra Zeneca satsar stort.

**NOBELPRISET** Kemin som  
härmar evolutionen.

# Ett stort steg för teknikutvecklingen

**F**ör femtio år sedan, den 20 juli 1969, landade de första människorna på månen. Neil Armstrongs ord (som nog var noga uttänkta i förväg) blev legendariska: That's one small step for a man, one giant leap for mankind. Och det var förstås ett jättekliv för människligheten, men också för teknikutvecklingen.

Nu mera går nästan alla omkring med en mobiltelefon. Vi tycker att det är naturligt att den är liten och lätt, och det började faktiskt med kapplöpningen om månen. När USA ville vara första nation på månen fick rymdmyndigheten Nasa ökade anslag. De fick tillräckligt med ekonomiska muskler för att utvecklingen av integrerade kretsar skulle ta fart. Innan dess ansågs de inte vara värda sitt högre pris, men i en rymdraket är storleken avgörande. Och när utvecklingen väl var igång sjönk priserna, vilket gav all elektronikindustri ett uppsving.

Men det finns en baksida. Våra mobiltelefoner och annan elektronik innehåller ofta grundämnen som det är brist på. Därför diskuteras nu olika sätt att lösa grundämnetsbristen.

I det här numret av Allkemi kan du läsa om forskningen kring nya batterier, som bland annat kan minska användningen litium och kobolt – grundämnen där tillgången i dag är begränsad. Dessutom får du förstås massor av andra spännande nyheter från kemins värld.



Trevlig läsning!

*Ulla Nyman*

Ulla Nyman

»Kemister kallas de, som förstå att utreda whad hwarje sak består utaf, och huru man af beståndsdelarne må kunna sammansätta nya ämnen. Kunskapen härom kallas Kemi. Den störste kemisten war vår landsman Jacob Berzelius, som föddes 1779 i Wäfwersunda i Östergötland och dog i Stockholm 1848.«

Ur N.J. Berlin, »Läsebok i Naturläran för Sweriges allmoge«, 1852.  
Källa: Nationalencyklopedin

**ALLKEMI #1/2019**  
**UPPLAGA 20 000**

## **ALLKEMI**

Ges ut av IKEM – Innovations- och kemiindustrierna i Sverige och bygger på artiklar från Kemisk Tidskrift, Forskning & Framsteg Modern Psykologi och kemikarriär.se.

## **VILL DU PRENUMERERA?**

Som elev eller lärare kan du beställa en gratisprenumeration på:  
[www.allkemi.nu](http://www.allkemi.nu)

## **FRÅGOR OM DIN PRENUMERATION?**

Industrilitteratur  
0150-133 30  
[info@industrilitteratur.se](mailto:info@industrilitteratur.se)

## **PRODUKTION**

Vetenskapsmedia i Sverige AB  
Redaktör: Jonas Mattsson  
[jonas.mattsson@vetenskapsmedia.se](mailto:jonas.mattsson@vetenskapsmedia.se)  
Grafisk form: Anders Svensson  
Korrektur: Cecilia Christner Riad

## **SKRIBENTER**

Marie Alpman, Patrik Johansson, Anders Lennartson, Ulla Karlsson Ottosson, Jonas Mattsson, Ulla Nyman, Karin Skagerberg

## **POSTADRESS**

IKEM – Innovations- och kemiindustrierna  
Box 55915, 102 16 Stockholm

## **TRYCK**

Pipeline Nordic, 2019

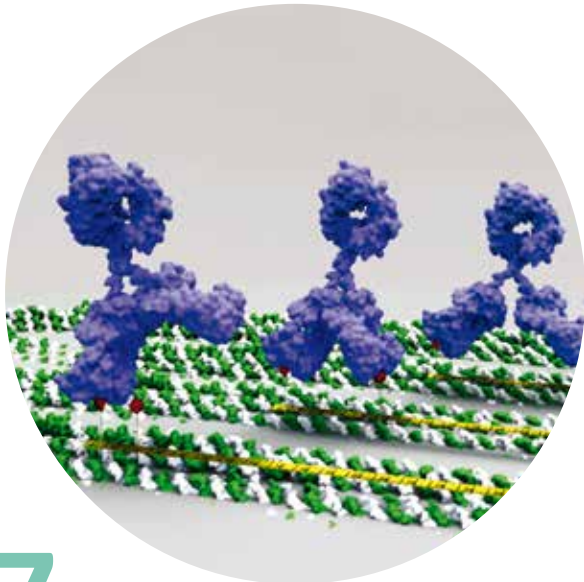
## **OMSLAG**

3D-utskrivna modell av en DNA-origami. Denna struktur viker sig själv i provrör från cirka 200 DNA-strängar som blandas och är i verkligheten endast cirka 50 nanometer stor. Läs mer om DNA-origami på sidan 7.  
Bild: Erik Benson och Björn Högberg.



## 4. Blänkare

Nässprej mot depression. Fotosyntesen kartlagd i detalj. Kemisk haiku. Borrkärnarkiv i Malå.



## 7. Gör origami med DNA

I mars fick Björn Högborg det prestigefyllda Göran Gustafssonpriset för sitt arbete med att bygga saker med DNA.



## 12. Periodiska systemet 150 år!

Periodiska systemet var inte en snilleblix från Dmitrij Mendelejev år 1869. Flera andra hade redan presenterat liknande system.

# INNEHÅLL



## 8. Framtidens batterier

Göteborgsforskare undersöker vad som kan efterträda litium för att få fram effektivare och mer miljövänliga batterier.



## 10. Biologiska läkemedel

Följ med till Astra Zenecas nya fabrik för tredje generationens bioläkemedel.

- 5. Hur är det att jobba i kemiindustrin?
- 6. Gliaceller, plast och ny hjärnabbildning
- 14. Kemin bakom Nobelpriset



# BLÄNKARE

## Nässprej mot depression

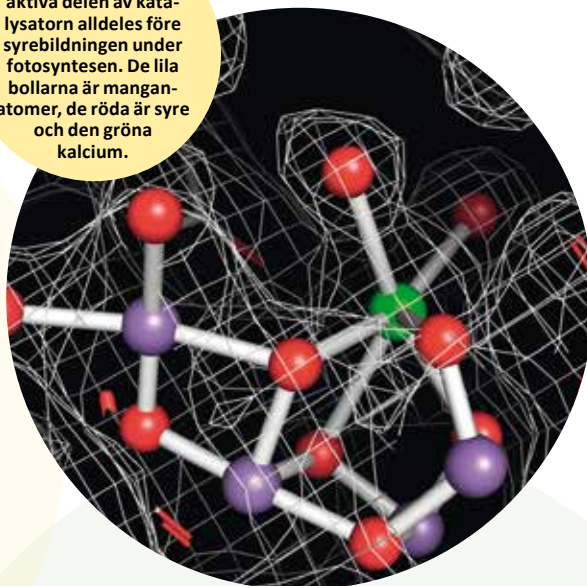
Nu kan den som lider av depression bli hjälpt av nässprej. I alla fall i USA. Den nya nässprejen innehåller esketamin, (S)-2-(2-klorofenyl)-2-(metylamino)cyclohexanon som är en variant av bedövningsmedlet ketamin, som även används som rekreativ drog. Både esketamin och ketamin är narkotikaklassade. Esketamin verkar genom att modulera glutamatreceptorerna i hjärnan, vilket tros bidra till att återställa de synaptiska kontaktorna i hjärnan hos personer med svår depression.

Utvecklingen av esketamin till nässprej för behandling av depression har pågått i flera år och i mars godkändes den av den amerikanska läkemedelsmyndigheten, FDA. Detta efter att man i flera långtids- och korttidsstudier har konstaterat minskade depressionssymtom när esketaminsprejen gavs i kombination med ett annat antidepressivt läkemedel. Det är också så nässprejen kommer att användas i fortsättningen.

Förra året lämnade bolaget bakom nässprejen, Janssen Pharmaceuticals, in en ansökan om marknadsgodkännande för esketamin till den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA.



Modellen visar den aktiva delen av katalysatorn alldeles före syrebildningen under fotosyntesen. De lila bollarna är manganatomer, de röda är syre och den gröna kalcium.



## Fotosyntesen kartlagd i detalj

Växter får sin energi genom att omvandla koldioxid och vatten till syre och druvsocker med hjälp av solljus. Forskare har länge försökt kartlägga denna fotosyntes i detalj, med målet att bygga apparater som spjälkar vatten till syrgas och energirik vätgas bara med hjälp av solenergi. En sådan apparat skulle kunna förse världen med klimatvänlig energi, bara processen kan göras tillräckligt effektiv och billig. Nu har forskare för första gången lyckats ta högupplösta bilder av denna process när vattenmolekylerna splittras. Med hjälp av ultrasnabba laserpulser från röntgen-frielektronlasern vid SLAC National accelerator laboratory i USA har de kunnat studera var och när syret bildas.

– Vi har tagit ett stort steg framåt när det gäller att förstå denna komplicerade reaktion, säger Johannes Messinger, professor i molekylär biomimetik vid Uppsala universitet och en av författarna till studien som publicerats i den vetenskapliga tidskriften *Nature*. Bilderna beskriver han som "en dröm som går i uppfyllelse", även om det fortfarande återstår frågetecken.

# 4

MILJONER METER

Så mycket borrhälar (från fler än 18 000 borrhål) ryms i Sveriges geologiska undersöknings nya borrhälsarkiv i Malå. Borrhälsarna gör det möjligt att studera olika geologiska objekt utan att behöva borra.



## Kemisk haiku

*"Lighter than water,  
empower my phone, my car.  
Banish Depression."*

Den brittiska författaren Mary Soon Lee har skrivit en japansk kortdikt, en haiku, för varje ämne i periodiska systemet, Den ovan handlar om litium (Li) som används både i batterier och som läkemedel. Läs alla på [vis.sciencemag.org/chemhaiku](http://vis.sciencemag.org/chemhaiku)



Hur är det egentligen att arbeta inom kemiindustrin?  
Vi frågade Josefin Bolik som är produktchef på GE Healthcare.

## ”Det är kul att jobba på ett företag som gör så meningsfulla saker”

**-D**et känns väldigt meningsfullt att arbeta på GE Healthcare. GE Healthcare tar fram produkter för att rena läkemedel. I många fall är läkemedlen livsavgörande, för det handlar om ganska allvarliga sjukdomar, som cancer till exempel, säger Josefin Bolik.

Hon arbetar i ett team där hon ansvarar för en produktportfölj

– Det absolut roligaste är kontakten som vi har med säljorganisationen och med kunderna. Alla beslut och allt som jag gör som produktchef är med kunden i fokus. **Det är en härlig mix – du jobbar utåt men även med problemlösningen.** Du får det tekniska också när du jobbar mot produktionen, forskningen och utvecklingen, säger Josefin.

– Det är kul att jobba på ett företag som gör så meningsfulla saker. Till exempel så hörde vi en presentation från ett vaccinföretag



Josefin Bolik utbildade sig till civilingenjör i molekylär bioteknik vid Uppsala universitet.

i Indien, där de försöker ta fram ett vaccin som även tredje världen kan ha råd med.

Josefin har man och två barn, och utförsäkning är ett gemensamt intresse för hela familjen.

– Vi tycker att det är superkul att vara ute i backen och att åka utför. Jag tror att den här farten som det ger när vi åker utför, det är liksom det jag tar med mig till arbetet, säger Josefin.

– **Det måste gå snabbt, vi måste supporta våra kunder och se till att de får det bästa.**

Josefin har läst till civilingenjör i molekylär bioteknik på Uppsala universitet.

– Det var jättekul att plugga. Det är en teknisk utbildning, men den har bredden – i och med att den heter bioteknik – som gör att den passar väldigt bra in på många branscher

**GILLAR DU HA ETT** fartfylldt jobb och vill förbättra människors hälsa – utbilda dig till civilingenjör i molekylär bioteknik och kom och jobba på GE Healthcare eller något annat företag i kemibranschen.

*Ulla Nyman, IKEM*

### EFTERFRÅGAD

I företagen kan kemikunniga personer arbeta på alla nivåer. Är du praktiskt intresserad är den treåriga utbildningen till högskoleingenjörer i kemi ett bra val. Vill du ha mer teoretiska inslag är studier till kemivilingenjör eller kemistudier på

högskolor och universitet det givna valet. Att bli lärare i naturvetenskapliga ämnen ger långsiktigt säkra jobb. I dagsläget råder det stor brist på lärare i matematik och naturorienterade ämnen för grundskolans senare år och för gymnasiet.

### KEMIKARRIÄR.SE

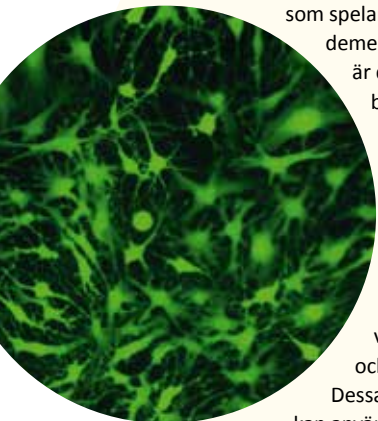
Det finns förstås massor av andra spännande jobb inom kemiindustrin. Fler intervjuer och information om vilka utbildningar som leder till ett jobb i kemibranschen hittar du på [kemikarriar.se](http://kemikarriar.se).

## Odlade hjärnceller på två veckor

Forskare vid Lunds universitet har utvecklat ett sätt att snabbt odla fram funktionella hjärnceller. Det handlar om gliaceller, så kallade astrocyter, som spelar en viktig roll vid neurodegenerativa sjukdomar som demens och ALS. Att få tag i mänskliga astrocyter att studera är dock svårt och att odla fram dem i labb har hittills varit både dyrt och krångligt.

– Med vår metod kan vi på ett enkelt sätt framställa fullt funktionella astrocyter på ett par veckor i stället för flera månader som det tar med traditionella tillvägagångssätt, berättar Henrik Ahlenius, som leder forskargruppen.

I den vetenskapliga tidskriften *Nature Methods* beskriver han och hans kolleger hur de med hjälp av virus aktiverat gener i de embryonala stamcellerna, och på så sätt lyckats få stamcellerna att bilda astrocyter. Dessa efterliknar de hjärnceller som finns hos människor och kan användas för att forska om neurologiska sjukdomar. Möjligen kan de i framtiden även användas för transplantation och behandling av dessa sjukdomar.



## Periodiska systemet 150 år!

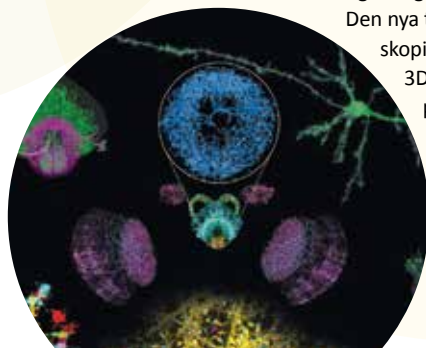
I år är det 150 år sedan Dmitrij Mendelejev presenterade sitt första periodiska system. Det har fått FN att utse 2019 till periodiska systemets år.

– Det ger en möjlighet att tala om kemi – om hållbar utveckling, resursanvändning, mobiltelefoner, batterier, magneter till vindkraftverk, säger Lars Öhrström, som är professor i oorganisk kemi vid Chalmers tekniska högskola i Göteborg.

Öppningsceremonin för firandet hölls i FN-organisationen Unescos högkvarter i Paris i januari. Och det är en pigg 150-årsring som firas.

– Det tillkommer nya grundämnen. Nu jobbar forskare med 119 och 120 men ännu finns det inga lyckade experiment, säger Lars Öhrström.

Under året hålls ett antal arrangemang, lokalt och internationellt – och på webben: Testa till exempel din allmänbildning i kemi med [iupac.org/100/pt-challenge](http://iupac.org/100/pt-challenge). På [iypt2019.se](http://iypt2019.se) finns information och tips om föredrag, appar, böcker, kurser och tävlingar. Den europeiska organisationen European Chemical Society har också en webbplats för firandet: [euchems.eu](http://euchems.eu)



## 80 procent av plasten kommer från 10 floder

– Alla är medvetna om att plast har blivit ett världsproblem. Som tillverkande industri vill vi ta vårt ansvar. Plast är ett bra material, som kan användas inom sjukvården eller för att förlänga hållbarheten i livsmedel. Men det ska absolut inte hamna i naturen. I världshaven får djuren i sig det, säger Lars Gustafsson, som är hållbarhetschef vid BASF i Norden och Baltikum.

Närmare 30 företag som bland annat tillverkar och återvinner plast går nu samman för att minska avfallet. Företagen bakom initiativet satsar tillsammans omkring nio miljarder kronor för att bland annat bygga infrastruktur för insamling och återvinning, utveckla teknik samt för att städa upp i förorenade områden.

– Mer än 80 procent av avfallet kommer från tio stora floder i Asien och Afrika. Vi måste ta reda på varför det hamnar där, få stopp på skräpflödet och börja se plastavfall som en resurs.

Vi behöver också rensa upp i haven så att inte plasten bryts ned till mikroskala, säger Lars Gustafsson.

## Ny teknik ger snabbare hjärnavbildning

Med hjälp av en ny, snabbare avbildningsteknik med högre upplösning har forskare lyckats avbilda hela hjärnan hos en bananfluga och stora delar av hjärnan hos en mus på bara några dagar. Tidigare skulle det ha tagit flera veckor.

Den nya tekniken kombinerar expansionsmikroskopi, där man tänjer ut vävnaden, och en snabb 3D-mikroskopteknik. Resultatet – vackra bilder på bananflugehjärnan samt delar av en mus-hjärna – har publicerats i den vetenskapliga tidskriften *Science*.



## Gör origami med DNA

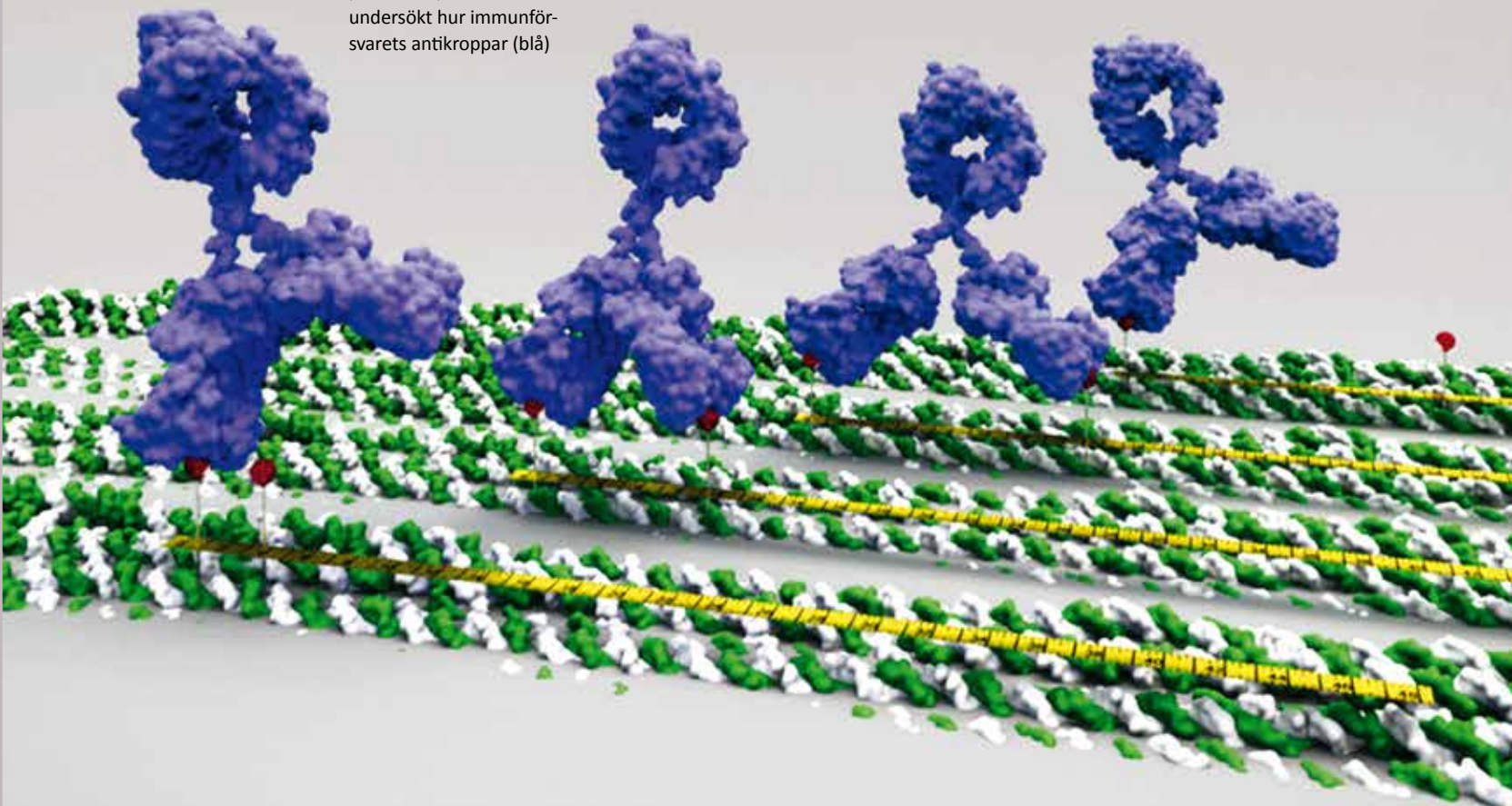
DNA-origami är ett sätt att bygga saker av DNA. Korta DNA-trådar designas så att de fäster vid en längre DNA-tråd och viker ihop den. På så sätt bildas små nanostrukturer, som kan användas för att undersöka exempelvis immunsystemets molekyler på ett helt nytt sätt.

Björn Högberg, professor vid Karolinska institutet, har tillsammans med kolleger i Oslo använt de små DNA-nanostrukturerna som en byggnadsställning för att sätta antigener (röda på bilden) på. De har sedan undersökt hur immunförsvarets antikroppar (blå)

binder till antigenerna. På så sätt har de kunnat visa att det är exakt 16 nanometer som är det bästa avståndet mellan antigenerna, för att få den starkaste bindningen till antikroppars båda armar.

Resultatet har publicerats i den vetenskapliga tidskriften *Nature Nanotechnology* och kan komma att användas till exempel för att bättre förstå immunförsvaret eller för att designa bättre antikroppar för immunterapi vid till exempel cancer.

**PRISAD!**  
I mars fick Björn Högberg det prestigefyllda Göran Gustafsson-priset i kemi för sitt arbete med DNA-origami.





Olika typer av batterier kan på sikt komma att konkurrera ut litiumjonbatteriet.

## Laddad framtid kräver nya batterier

Nu är nästa generation på väg – många helt utan litium.

**D**et ständigt uppkopplade samhället med alla dess tjänster skulle inte vara möjligt utan litiumjonbatteriet. När det lanserades kommersiellt 1991 av Sony var det för att ge längre drifttid åt deras bärbara videokamera, utan att lägga till en massa vikt. Sedan dess har litiumjonbatteriet tagit över marknaden för mobiltelefoner och alla andra bärbara applikationer – och nu elfor-

donsmarknaden. Det har även börjat spela en roll för lagring av energi från förnybara variabla energikällor som sol och vind. Varför just litiumjonbatterier? Kortfattat så kombineras en oöverträffad energitätthet med utmärkta möjligheter att laddas ur och upp tusentals gånger.

Med nästa generation batterier menas batterier som kan ersätta litiumjonbatteriet. De kallas ibland



post-Li- eller Gen IV-batterier – och det blir inte lättare att förstå vad som menas då en del lovande koncept fortfarande bygger på litium som en viktig komponent. Varför vill vi då ha nya batterier?

Förutom att vi som forskare alltid drivs av nyfikenhet, så finns det stora möjligheter att förbättra nästan alla tänkbara prestandamått: energi- och effekttäthet, miljöpåverkan, resursfrågor, antal upp- och urladdningscykler, med mera.

Många av dessa möjligheter bottnar i vilka kemiska föreningar och element man utgår ifrån när man gör sina elektrokemiska celler. Kemi, fysik och materialvetenskap sätter tillsammans gränserna för vad som går att åstadkomma. Ett enkelt sätt att visualisera hur stora förbättringar som i teorin är möjliga för en komponent, är att jämföra den negativa elektroden för ett antal tänkbara nya elektrodmaterial med den som används i dagens litiumjonbatterier.

Men energiinnehåll i den negativa elektroden är långtifrån allt – det finns många andra incitament för att ta fram nya batterier. Ett incitament är att för en hållbar utveckling välja metaller som det både finns mera av och som är billigare än litium. Natrium, kalcium, magnesium och aluminium finns det avsevärt mera av och de är dessutom spridda geografiskt på ett helt annat sätt – vilket gör den sociopolitiska risken mindre och råvarukostnaden lägre. Det finns andra hållbarhetsaspekter som är mindre uppenbara. Om vi till exempel använder natrium i stället för litium behöver vi inte strömuppsamlare av dyr koppar, utan kan använda billigare aluminium. I litiumjonbatterierna använder vi dessutom naturlig grafit – syntetisk är sämre ur prestandasynpunkt – som det finns mest av i Kina och som är en begränsat tillgänglig råvara. Kobolt används i många av dagens litiumjonbatterier i den positiva elektroden, men kobolt är toxiskt och utvinns bland annat i gruvor i Kongo där det förekommer barnarbete. Det är därför önskvärt att undvika eller i alla fall reducera mängden kobolt vi använder.

**BATTERIKONCEPTEN SOM KAN** tänkas ersätta litiumjonbatteriet är mycket olika mogna. Det är extremt många egenskaper som måste optimeras, i flera dimensioner. Inget av nästa generations batterier kommer vara det bästa för alla applikationer. Natriumjonbatterier, som på många sätt är mest lika dagens litiumjonbatterier i både kapacitet och spän-

ning, närmar sig storskalig kommersialisering. Det finns ett flertal nya företag och även större aktörer som skalar upp och bygger vad man kan kalla pre-kommersiella celler. Min forskargrupp på Chalmers har tillsammans med bland annat franska CEA tagit fram ett mindre batteripack med natriumjonceller, som placerats ut som en backup-lösning i en telestation i Pyrenéerna. Arbetet gjordes 2018 inom EU-projektet Naiades (naiades.eu).

Även Li-S-batterier finns att tillgå i praktiken. Dessa bygger på att man kopplar ihop en litiummetallelektrod med en svavelelektrod. Således får man ett batterikoncept helt utan kobolt och nickel, men som ger en avsevärt lägre cellspänning än litiumjonbatteriet – cirka 2,1 volt. Svavel är ett oerhört billigt material och ger mycket kapacitet i reaktionerna med litium, men är tyvärr en isolator. För att få en acceptabel elektrisk ledningsförmåga blandas svavlet upp med kol – ofta i något slags nanoporös form. Även grafen används som kol i Li-S-batterier. Brittiska Oxis Energy erbjuder celler med en imponerande energitäthet på cirka 400 Wh/kg (dagens bästa litiumjonbattericeller ligger på omkring 320 Wh/kg). De tänkta användningsområdena är främst inom oberoende flyg, drönare och i rymdtillämpningar.

**VAD BEHÖVER VI** då forska på? Det finns några tydliga konkreta mål för nästan alla nya batterier.

- Hitta billigare elektrodmaterial, framför allt genom att reducera mängden kobolt och även nickel, som båda ökar kostnaden.
- Hitta elektrolyter som är lagom reaktiva – för reversibel elektroplätning på metall-elektroder – och som effektivt kan leda multivalenta joner.
- Reducera mängden inaktiva material i varje elektrokemisk cell.

• Se till att alla nya koncept fungerar i alla led – från konstruktion via användarfasen till återanvändning för att skapa cirkulära flöden.

Brasklappen när det gäller forskning som i mångt och mycket gränsar till grundforskning: Vi kan och bör inte veta vilka nya batterikoncept som slutligen kommer fungera och bli vinnare även som teknik. Det är svårt att sja, speciellt om framtiden.

*Patrik Johansson, professor i fysik vid Chalmers tekniska högskola där han forskar om nästa generation batterier*

UR KEMISK TIDSKRIFT 1/2019



Miljön vid tillverkningen av de biologiska läkemedlen måste vara extremt ren.

Två av Astra Zenecas senaste bioläkemedel ska sluttillverkas i Södertälje.

## Klart för start i Astra Zenecas nya biofabrik

**V**erksamheten i lokalerna är febril. Utrustningen rengörs minutiöst, processoperatörerna lär sig maskinerna och man förbereder testkörning med buljong. Astra Zenecas nya fabrik för biologiska läkemedel i Södertälje ska trimmas in.

Det har gått drygt tre år sedan nyheten slog ner som en bomb i läkemedelsbranschen: Astra Zeneca hade valt Sverige för mångmiljard-satsningen på en fabrik för biologiska läkemedel. I hård konkurrens med platser i flera andra länder – USA, Storbritannien, Singapore och Irland – kammade Gärtuna utanför Södertälje hem projektet. Ett framgångsrikt kvalitetsarbete och tillgång till hög kompetens inom bioteknikområde bidrog

till beslutet. Här i Gärtuna har Astra Zeneca sedan tidigare en av världens största produktionsanläggningar för traditionella kemiska läkemedel. Nu har den kompletterats med fabriken SBC, Sweden biomanufacturing center.

– Den är vår lanseringsfabrik för en ny generation av biologiska läkemedel och den är oerhört viktig för framtiden. Här kommer nya biologiska läkemedel att sättas i produktion, säger produktionschefen Robert Malmberg.

**BIOLOGISKA LÄKEMEDEL** består av proteiner som odlas i levande celler, till exempel hamsterceller eller bakterier. Oftast handlar det om antikroppar som skräddarsyts för att märka sjuka celler så att kroppens immunförsvar kan hitta och oskadliggöra dem.

Läkemedlen har visat sig vara väldigt effektiva mot cancer och autoimmuna sjukdomar som reumatism.

Astra Zeneca är ett av många läkemedelsbolag som satsar stort inom området. Hälften av alla läkemedel som bolaget har i sin forskningsportfölj är biologiska. Till skillnad från traditionella kemiska läkemedel som oftast tas i tablettform består de biologiska av stora molekyler, som måste ges intravenöst eller med sprutor. Annars bryts de ner i magtarmkanalen och når inte ut i kroppen. Eftersom läkemedlen sprutas direkt in i blodet kan minsta förorening få förödande konsekvenser. Miljön vid tillverkningen måste därför vara extremt ren.

Ju närmare själva produkten, desto högre blir reningsklassen,

berättar Robert Malmberg när vinärmar oss hjärtat i fabriken – fyllningsutrustningen.

– Där vi fyller sprutor och flaskor med läkemedlen släpps aldrig några människor in. Allt sker automatiskt, säger han och pekar.

Genom glasrutan syns produktionslinjen där fyllningen ska ske. Här råder renrumsklass A, den tuffaste av alla. Den tillåter inga mikrobiologiska partiklar i luften över huvud taget.

För andra partiklar gäller att varje kubikmeter luft får innehålla högst 3 520 partiklar som är större än 0,5 mikrometer och 20 som är större än fem mikrometer. Vi människor släpper normalt från oss runt en miljon partiklar per minut när vi går runt i våra vanliga kläder.

– Händer någonting inne i den slutna fyllnadsdelen måste vi rätta till det via handskarna på utsidan.

**LÄKEMEDLEN SOM SNART** ska produceras här heter Imfinzi och Fasenra. Det första är mot lungcancer som inte går att operera, det senare är mot svår astma. Båda läkemedlen har nyligen kommit ut på den europeiska marknaden och är på väg att lanseras i stora delar av världen. Just nu tillverkas de av kontraktstillverkare.

– De verksamma substanserna, (durvalumab i Imfinzi samt benralizumab i Fasenra), tillverkas vid Astra Zenecas anläggning i Fredericks utanför Washington DC i USA och de kommer att skickas till oss i kylform, säger Robert Malmberg.

Efter att ha blandats upp med ultrarent vatten och andra substanser kommer läkemedlen att fyllas i sprutor eller flaskor. Efter fyllningen sker en manuell kontroll där varje enhet synas i uppförstorad form av en operatör. Vid minsta lilla prick plockas de av bandet. De godkända enheterna sätts sam-

man till kompletta sprutor eller flaskor, paketeras och placeras i ett kylt förråd. Leveransen till distributionscentrallerna sker sedan i kylde bilar.

Men dit dröjer det minst ett år. Först måste alla tester som visar att tillverkningen är helt säker klaras av. Det är ett måste för att få den certifiering som krävs. Testkörningar med buljong är nästa milstolpe på vägen.

– Vi köper in buljong och späder ut den med vatten. Sedan fyller vi den i sprutor och flaskor och kontrollerar att det inte börja växa något i dem. Det är en process man gör överallt för att visa att en anläggning kan fylla produkter aseptiskt.

Går buljongtesterna som de ska väntar nästa steg, där sprutor och flaskor fylls med det riktiga biologiska materialet, så kallade valideringsbatcher. Produkterna förvaras sedan vid olika temperaturer för att man ska kunna se



Robert Malmberg leder uppstarten.

att läkemedlen är stabila över tid. Det är ett måste för att få tillstånd att sälja läkemedlen på olika marknader.

– Biologiska läkemedel måste ha en kylkedja där temperaturen hålls mellan +2 och +8 grader. Det finns ett max antal timmar som de får hanteras i rumstemperatur och det ska man kunna bevisa med förda protokoll.

**NÄR ALLKEMI ÄR PÅ BESÖK** har Läkemedelsverket nyligen inspekterat laboratoriedelen. Nu inväntar man licensen som visar att labbdelen uppfyller kraven i GMP (Good Manufacturing Practise), det regelverk som styr testning och packning. Allt för att garantera att läkemedlen håller hög klass och är säkra för patienten.

När utrustningen är igång och valideringsbatcherna med det riktiga biologiska materialet har gjorts är det dags för en ny inspektion.

Går allt som planerat kommer den kommersiella produktionen i gång under andra kvartalet nästa år.

– Vi som jobbar här är stolta. De här läkemedlen räddar verkligen liv. Det är viktigt för mig, säger Robert Malmberg.

*Ulla Karlsson Ottosson, vetenskapsjournalist*

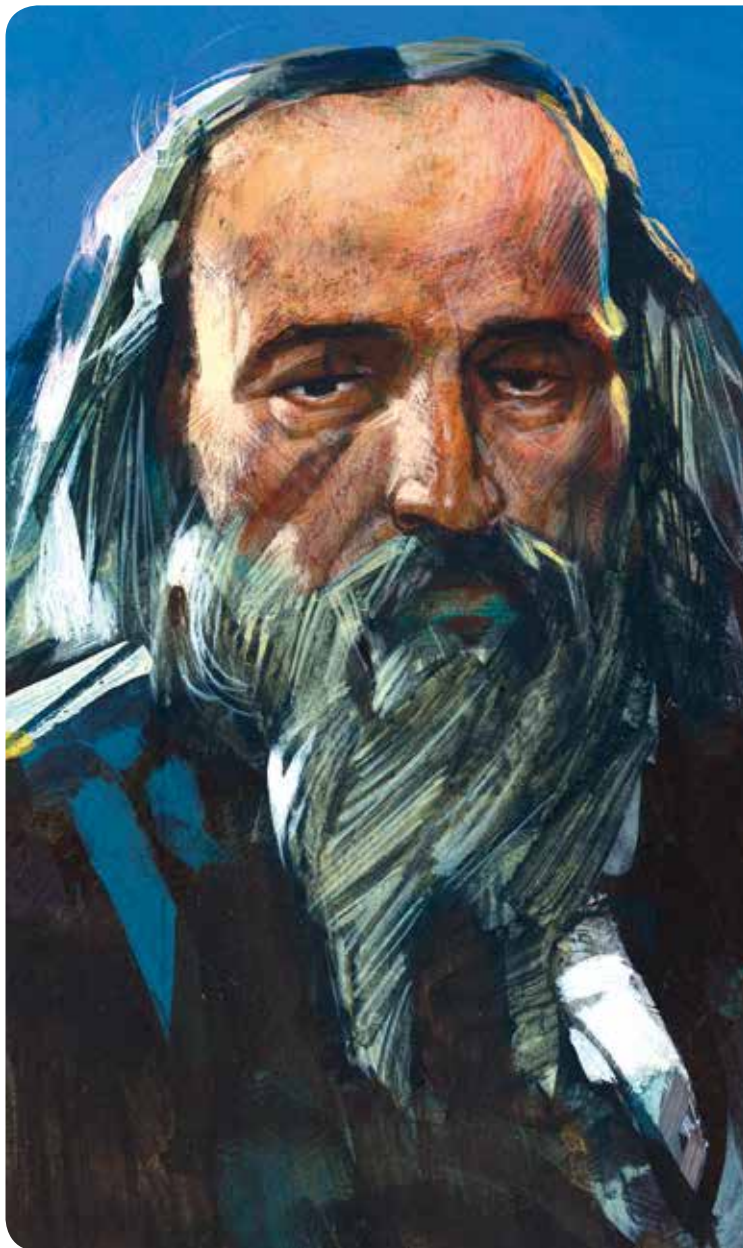
UR KEMISK TIDSKRIFT 1/2019

### TRE GENERATIONER BIOLÄKEMEDEL

Biologiska läkemedel är läkemedel där den verksamma substansen tillverkas i levande celler eller renas fram ur vävnader. De är till skillnad från vanliga kemiska läkemedel stora molekyler, exempelvis antikroppar.

1. Första generationen av biologiska läkemedel tillför kroppen proteiner som den saknar eller lider brist på. De mest kända är insulin och tillväxthormon.
2. Andra generationen består av proteiner i form av antikroppar. De används ofta för att känna igen och blockera proteiner som gör oss sjuka. Därför kallas de blockerare. Dit hör läkemedel mot reumatism och psoriasis. Nästan alla storsäljande läkemedel tillhör i dag den gruppen.
3. Tredje generationen är proteiner som har mer än en funktion – de är bispecifika. Det är komplexa molekyler där en målsökande och blockerande funktion kombineras med någonting annat, till exempel ett toxin. Det kan även handla om antikroppar som känner igen två olika sorters proteiner på tumörceller. Nästan inga av dessa har nått marknaden.





Dmitrij Mendelejev (1834–1907). I år är det 150 år sedan han presenterade sitt periodiska system.

## Störst – men inte först

I år fyller periodiska systemet 150 år. Men det var inte en plötslig snilleblixtnost hos Dmitrij Mendelejev. Flera forskare hade redan presenterat liknande system.

**M**endelejvs första periodiska system som han publicerade år 1869 fick med tiden stort genomslag. Skälet brukar anses vara att Mendelejev inte bara lämnade luckor för oupptäckta grundämnen, utan att han även förutsade dessa grundämnens egenskaper. Då gallium och skandium upptäcktes 1875 respektive 1879 och egenskaperna visade sig stämma överens med förutsägelseerna blev det en fjäder i hatten för Mendelejev.

Ytterligare en viktig faktor som bidrog till intresset för periodiska systemet var att den tyske kemisten Lothar Meyer år 1870 hade visat en graf över atomvolymen (atomvikt delat med densitet) som funktion av atomvikten som visade på en tydlig periodisk trend. Under 1880-talet började periodiska system bli mer vanliga i våra läroböcker.

Mendelejev var dock inte först. Det första steget mot det periodiska systemet togs av tysken Wolfgang Döbereiner. Han noterade 1817 att atomvikten för strontium är ungefär lika med medelvärdet av atomvikterna för kalcium och barium, samtidigt som strontiums kemiska egenskaper hamnar någonstans mitt emellan egenskaperna hos kalcium och barium. År 1829 presenterade han ytterligare fyra sådana grupper, som han kallade triader: (Li, Na, K), (Cl, Br, I), (S, Se, Te) samt (Fe, Co, Ni).

**FRANSMANNEN ALEXANDRE-ÉMILE** Béguyer de Chancourtois var antagligen den som var först med att demonstrera ett periodiskt system. Han presenterade den så kallade telluriska helixen år 1862, där han hade ordnat grundämnena i en serie efter stigande atomvikt. Serien bildade en helix där till exempel alkalimetallerna hamnar under varandra, en i varje varv. Artikeln där han presenterade helixen innehåller dock ingen illustration och hans idé fick inget genomslag.

Engelsmannen John Newlands arbetade efter liknande banor och utarbetade ett system år 1863.

Newlands ordnade grundämnena efter stigande atomvikt och fann att han kunde dela in dem i okta-  
ver. Vart åttonde grundämne hade liknande egen-  
skaper (observera att gruppen av ädelgaser ännu  
var okänd). Trots Newlands obetydliga position  
som kemist vid ett sockerbruk, fick han möjlighet  
att presentera sin idé för Chemical Society i London.  
Åhörarna i London lät sig dock inte imponeras. En av  
deltagarna tyckte att idén var så dum att han frågade  
om Newlands försökt ordna grundämnena i alfa-  
betisk ordning i stället för efter atomvikt. Newlands  
system har dock överlevt eftersom han skrev en arti-  
kel om det som publicerades i *Chemical News* 1864  
och han har i efterhand erkänts som en av periodiska  
systemets upphovsmän.

**HUVUDPROBLEMEN FÖR DEM** som försökte kon-  
struera de första periodiska systemen var i huvud-  
sak två. Dels var övergångsmetallerna ett bekymmer  
eftersom indelningen i grupper inte var lika uppen-  
bar som hos huvudgruppselementen. **Ett annat  
problem var att många grundämnen fortfarande  
var oupptäckta.** Man hade på 1860-talet en hand-  
full lantanoider och två aktinoider som var svåra att  
placera in. Var skulle man till exempel placera uran  
och cerium?

Ett stort steg framåt i utvecklingen var det perio-  
diska system som publicerades av engelsmannen  
William Odling 1864. Det har visserligen vissa brister,  
som exempelvis att litium och natrium inte åter-  
finns i samma grupp, men Odling har till exempel  
lämnat luckor för grundämnen som han ansåg vara  
oupptäckta. Hans system fick dock inte särskilt stor  
uppmärksamhet.

I stället är det två personer, Dmitrij Mendelejev  
och Lothar Meyer, som brukar få dela äran av att ha  
uppfunnit periodiska systemet. Av dessa båda var  
Lothar Meyer först ut. I sin bok *Die modernen Theorien  
der Chemie* från 1864 lade han fram ett periodiskt  
system med 28 grundämnen och luckor för några  
oupptäckta. Ett utvidgat periodiskt system såg dagens  
ljus 1868, men blev dock inte publicerat.

Det var två separata faktorer som möjliggjorde  
utvecklingen av periodiska systemet under 1800-talet.  
På 1810-talet kunde kemisterna, med Jacob Berzelius i  
spetsen, med allt större noggrannhet bestämma atom-  
vikter. På 1820-talet hade vi en häpnadsväckande  
korrekt atomviktstabell. Samtidigt hade framstegen

inom analytisk kemi under 1700-talet gett resultat.  
På 1840-talet hade man i princip upptäckt de grund-  
ämnen som man kunde förväntas upptäcka med de  
metoder som fanns. En ny våg av grundämnen dök  
upp från 1860-talet och framåt när den nya analys-  
metoden spektralanalys tillkom. I mitten av 1800-talet  
fanns det alltså både tillförlitliga atomvikter och ett  
tillräckligt stort antal grundämnen för att periodiska  
systemet skulle kunna ta form. En trolig förklaring  
till att det ändå skulle dröja till 1860-talet innan perio-  
diska systemet såg dagens ljus var att många kemister  
under 1830- till 1850-talet övergav atomvikterna till  
förmån för ekvivalensvikter (atomvikt dividerat med  
valenstal), vilket effektivt dolde principen bakom  
periodiska systemet.

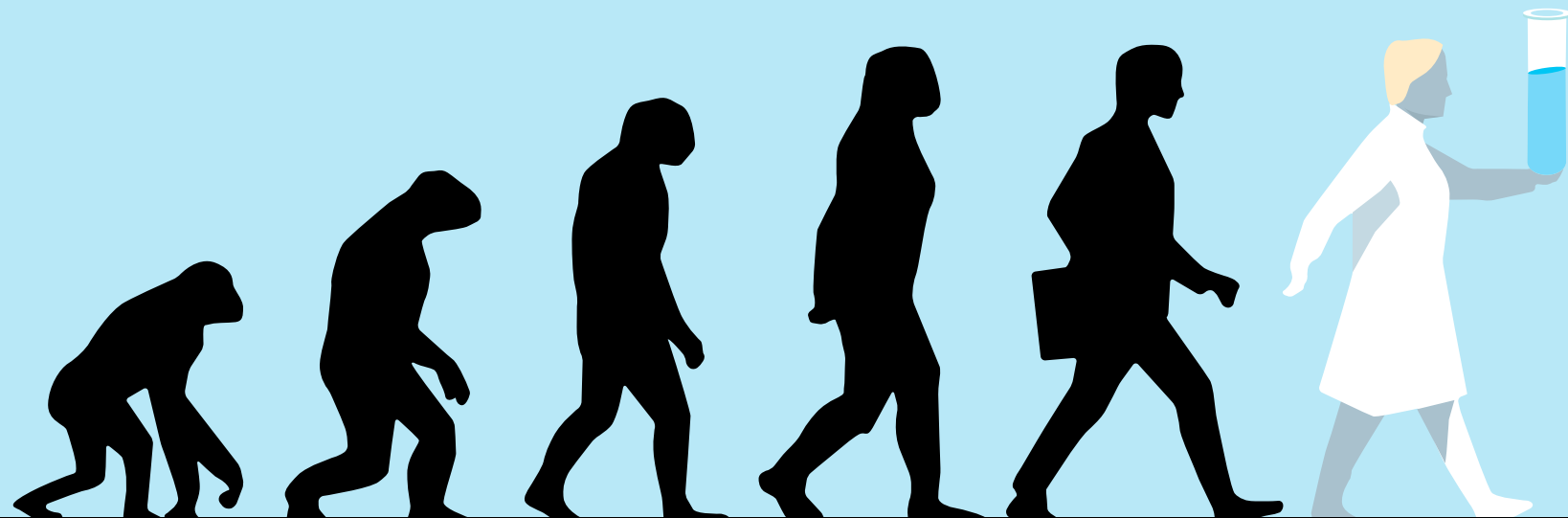
De periodiska systemen från 1800-talet skiljer  
sig utseendemässigt betydligt från de periodiska  
system vi är vana att se. Den blivande schweiziske  
Nobelpristagaren Alfred Werner är sannolikt fader  
till formen på vårt moderna periodiska system,  
även om Mendelejevs design där till exempel alkali-  
metallerna och myntmetallerna återfinns i samma  
kolumn, var vanlig till mitten av 1900-talet. Werners  
system finns som en utvikbar plansch i hans bok  
*Neuere Anschauungen auf dem Gebiete der anorganischen  
Chemie* från 1905.

**NÅGOT SOM ÄR FASCINERANDE** med Werners  
periodiska system är att atomens struktur framgår  
så tydligt, trots att den var fullständigt okänd 1905.  
**Det skulle ta många år innan vi förstod varför perio-  
diska systemet har den form det har.** Man hade till  
exempel tvingats byta plats på vissa grundämnen  
(kobolt har till exempel högre atomvikt än nickel,  
men för en kemist är det uppenbart att de måste  
byta plats). Periodiska systemet var alltså egentligen  
inte baserat på atomvikt utan någon form av "atom-  
nummer". Först 1913 kunde den brittiske fysikern  
Henry Moseley experimentellt visa att atomnumret  
är en fysikalisk verklighet och är proportionellt mot  
kärnladdningen.

Det är alltså inte helt uppenbart att det periodiska  
systemet ska firas just i år, men å andra sidan är det  
verkligen på tiden att en sådan fantastisk skapelse blir  
grundligt firad.

*Anders Lennartson, doktor i kemi och författare*

UR KEMISK TIDSKRIFT 1/2019



## Skräddarsydda proteiner mot cancer

2018 års kemipristagare har utvecklat metoder för att ta fram enzymer som kan användas för att framställa förnybara bränslen och skapa nya sjukdomsbehandlingar.

**H**alva kemipriset gick till Frances Arnold vid California institute of technology i USA för "riktad evolution av enzymer". Enzymer är proteiner som möjliggör olika kemiska reaktioner. Frances Arnolds metod har lett till specialdesignade enzymer som används för att tillverka allt från livsmedel till läkemedel. De finns även i tvättmedel.

Den andra halvan av priset delas av George Smith vid University of Missouri, USA, och Gregory Winter vid MRC laboratory of molecular biology i Storbritannien. Precis som Frances Arnold har de utvecklat meto-

der för att skräddarsy proteiner. Deras upptäckter har gjort det möjligt att till exempel framställa antikroppar som utnyttjas i läkemedel. Gemensamt för pristagarna är att de har inspirerats av naturens sätt att förnya sig genom evolution.

Frances Arnold beskriver sin "riktade evolution" som att korsna molekyler i provrör på labbet, på samma sätt som bönder korsat jordbruksgrödor i tusentals år. Tekniken går ut på att förbättra en egenskap hos ett enzym så att det blir en hejare på en viss uppgift. I ett tvättmedel är det till exempel viktigt att det kan lösa fett och smuts och samtidigt klara en hög temperatur.

Frances Arnold kom på att hon kunde trimma enzyms egenskaper genom att efterlikna evolutionen.

**KNEPET ÄR ATT UTGÅ** från ett enzym som är lite bättre än andra på en viss uppgift, som att klara hög temperatur. Genom att införa slumpvisa mutationer i tusentals kopior av den gen som kodar för enzymet skapas ett stort antal olika varianter. Dessa undersöks sedan, och de som är bäst på att klara hög temperatur går vidare till en ny omgång av genförändringar.

Efter ett par sådana omgångar går det att få fram ett enzym vars egenskaper är flera hundra gånger bättre än



det ursprungliga. En annan fördel är att de skraddarsydda enzymerna gör det möjligt att tillverka olika kemiska ämnen, till exempel läkemedel, på ett mer miljövänligt sätt.

– Det stora är att hon tog ett helt nytt grepp för att utveckla enzymer, säger Martin Engqvist, som leder en grupp forskare på Chalmers tekniska högskola i Göteborg som bland annat studerar enzymer i olika biologiska processer.

Under tre år arbetade han tillsammans med Frances Arnold i hennes labb i Kalifornien, USA.

– Hon är en väldigt inspirerande person och den smartaste jag någonsin jobbat med, säger han.

**TILL EN BÖRJAN** möttes Frances Arnold av kritik. Den rådande synen var att det skulle gå att bygga nya enzymer utifrån kunskap om de ingående delarna, ungefär som att bygga en bil utifrån en färdig ritning. Det visade sig dock vara alldeles för komplext och omöjligt att förutsäga hur de olika delarna och alla tänkbara sätt att kombinera dem på påverkade proteinets slutliga funktion.

– I stället för att veta testar hon massor av varianter och tar den bästa, säger Martin Engqvist.

Vid sidan av forskningen har Frances Arnold även varit aktiv när det gäller att kommersialisera resultaten. På hemsidan till hennes labb finns en lista med 57 patent. **Hon har dessutom varit med om att grunda flera företag, bland annat ett som utvecklar nya biobränslen med hjälp av enzymer** som tagits fram för att förbättra processen.

I sina senaste projekt har hon lett forskning som resulterat i att bakterier börjar skapa molekyler som de annars inte bildar naturligt. Ett exempel är ämnen som innehåller bindningar mellan kol och kisel. Sådana ämnen

## FLER NOBELPRIS MED KEMI

Även fysikpriset och medicinpriset 2018 innehåller kemi. En av fysikpristagarna, Arthur Ashkin, belönades för "den optiska pincetten". Med hjälp av laserljus har han lyckats med att flytta på atomer, molekyler och även bakterier och andra levande celler. Inom forskningsprojekt som förenar fysik, kemi och biologi har man till exempel vid Chalmers i Göteborg studerat DNA och proteiner inuti celler, med hjälp av optiska pincetter. De övriga fysikpristagarna 2018 är Gérard Mourou och Donna Strickland. De belönades för sin "metod att alstra högentensiva, ultrakorta optiska impulser", som bland annat används vid ögonoperationer.

Nobelpriset i fysiologi eller medicin 2018 delades mellan James P. Allison och Tasuku Honjo, för deras "upptäckt av cancerbehandling genom hämning av immunförsvarets bromsmekanismer". Bådas upptäckter bygger på sätt att reglera de molekyler som fungerar som gas och broms i cellernas immunförvar. Genom detta har de skapat en ny princip för cancerbehandling, som kallas immunologisk "checkpoint-terapi".

JONAS MATSSON, VETENSKAPSMEDIA

används till exempel i kemikalier som tätningsmedel och lim.

**DE TVÅ ANDRA** pristagarna, George Smith och Gregory Winter, har banat väg för möjligheten att utveckla antikroppsbaseade läkemedel mot en rad sjukdomar. Antikroppar är proteiner som ingår i kroppens immunförvar och som känner igen och fäster på främmande virus och bakterier. De kan också utformas för att fästa vid andra ämnen som är inblandade i ett sjukdomsförlopp. George Smith har utvecklat en teknik som kallas fagdis-

play. Den går ut på att tillverka proteiner med hjälp av ett slags virus som infekterar bakterier, så kallade bakteriofager. Om fagen får en extra gen i sitt DNA tillverkas det önskade proteinet, som fuffigt nog sedan hamnar på fagens yta där det kan skördas.

Gregory Winter, i sin tur, vände på processen för att utveckla läkemedel. Han utgick från det protein som orsakar en viss sjukdom. Med hjälp av fagdisplay-tekniken framställde han sedan miljarder olika typer av antikroppar, som var och en satt fast på respektive fags yta. Därefter testade han om någon av dessa antikroppar band till sjukdomsproteinets och därmed hade förmåga att blockera det.

Precis som Frances Arnold tog han sedan de bästa kandidaterna, införde slumpvisa förändringar i den gen som kodade för dessa antikroppar och testade på nytt vilka som band hårdast till det sjukdomsalstrande proteinet. **Steg för steg kunde han på så sätt hitta till exempel antikroppar som med stor precision siktade in sig på cancerceller.**

Med detta som bas bildade Gregory Winter och några medarbetare det företag som utvecklade läkemedlet adalimumab, det första i världen som var helt baserat på en mänsklig antikropp. Läkemedlet godkändes 2002, för behandling av ledgångsreumatism, men används även mot psoriasis och inflammatoriska tarmsjukdomar.

Framgångarna för adalimumab – under flera år världens bäst säljande receptbelagda läkemedel – har satt fart på läkemedelsindustrin, som med hjälp av fagdisplay har fått fram flera andra storsäljande mediciner baserade på antikroppar. Nu sker utveckling av antikroppsbaseade läkemedel mot bland annat Alzheimers sjukdom.

Marie Alpman, vetenskapsjournalist

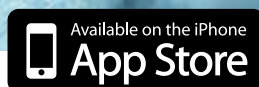
UR FORSKNING & FRAMSTEG 10/2018

ANNONS

# Äntligen – periodiska systemet i fickan!



**Ladda ner appen gratis!**



**Fickfakta Kemi** är världens första app med det periodiska systemet på svenska. Den innehåller dessutom massor av annan kemifakta. Målgruppen är först och främst högstadie- och gymnasieelever men den är ett smidigt och lättnavigerat litet verktyg för alla som har kemi som intresse eller yrke. Tipsa gärna vänner och bekanta!



**SVENSKA  
KEMISAMFUNDET**